

⑤1

Int. Cl. 2:

**C 07 C 103/82**

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 102/00

C 07 D 307/66

C 07 D 317/48

C 07 D 319/18

A 61 K 31/165

A 61 K 31/335

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 27 20 968 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 27 20 968**

②1

Aktenzeichen:

P 27 20 968.3

②2

Anmeldetag:

10. 5. 77

④3

Offenlegungstag:

23. 11. 78

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel

⑦1

Anmelder:

Kali-Chemie Pharma GmbH, 3000 Hannover

⑦2

Erfinder:

Liepmann, Hans, Dipl.-Chem. Dr.; Hüschen, Rolf, Dipl.-Chem. Dr.;  
3000 Hannover; Milkowski, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 3167 Burgdorf;  
Zeugner, Horst, Dipl.-Chem. Dr.; Heinemann, Henning, Dipl.-Chem. Dr.;  
3000 Hannover; Wolf, Klaus-Ullrich, Dr., 3165 Hänigsen; Hell, Insa, Dr.;  
Hempel, Reinhard, Dr.med.; 3000 Hannover

⑤9

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-OS 25 20 937

DE-OS 24 48 259

DE-OS 23 36 399

= CH 5 74 911

= GB 13 74 366

DE-OS 23 14 993

US-Z: Chemical Abstracts, Bd.87 (1977), Ref.

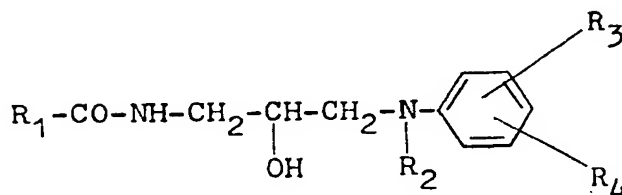
39 446 w

**DE 27 20 968 A 1**

- 2 -

Patentansprüche

1. Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I



sowie deren Säureadditionssalze,

wobei  $R_1$  Dimethoxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 3,4-Äthylendioxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl oder 2-Trifluormethylphenyl ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Methoxyreste sind,

oder wobei  $R_1$  2-Furyl ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  ein Wasserstoffatom, 4-Halogen, 4-Methoxy oder 4-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind,

mit Ausnahme der Verbindungen, in welchen  $R_1$  Dimethoxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Trifluormethyl oder 2-Furyl,  $R_2$  Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  4-Chlor ist, bzw.  $R_1$  Dimethoxyphenyl und  $R_2$  Methyl sind sowie  $R_3$  und  $R_4$  zusammen 3,4-Dimethoxy bedeuten.

-3-

2.  $N_1$ -(2,3-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
3.  $N_1$ -(2,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
4.  $N_1$ -(3,5-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
5.  $N_1$ -(2,6-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
6.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
7.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
8.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
9.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-bromophenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
10.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
11.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
12.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

- 4 - <sup>3</sup>

13.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan-hydrochlorid
14.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2,6-dimethylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
15.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
16.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
17.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
18.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
19.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
20.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
21.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
22.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
23.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

24.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -isopropyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
25.  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
26.  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
27.  $N_1$ -(3,4-Äthylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
28.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
29.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
30.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
31.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
32.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
33.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(3-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
34.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
35.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

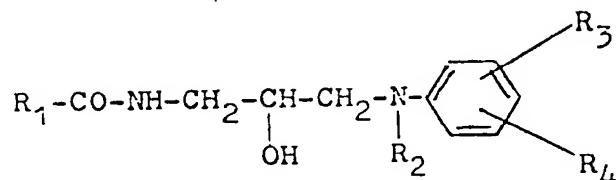
36.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
37.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
38.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
39.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
40.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
41.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -isopropyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
42.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
43.  $N_1$ -(4-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
44.  $N_1$ -(4-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
45.  $N_1$ -(4-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
46.  $N_1$ -(2-Trifluormethylbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
47.  $N_1$ -(2-Trifluormethylbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

48.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
49.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
50.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
51.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
52.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
53.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
54.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
55.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
56.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -propyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
57.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -isopropyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

~~7~~  
- 8 -

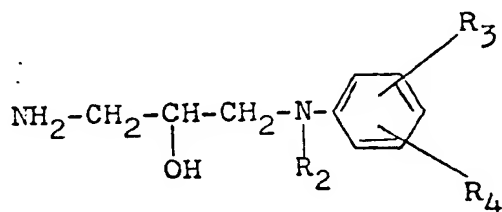
2720968

58. Verfahren zur Herstellung der neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I

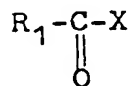


wobei  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  die oben angeführte Bedeutung haben, oder deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein 2-Hydroxy-1,3-diaminopropan der allgemeinen Formel II



wobei  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  die obengenannte Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



wobei  $\text{R}_1$  die obengenannte Bedeutung hat und X Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder  $\text{O}-\text{CO}-\text{Y}$  ist, worin Y  $\text{R}_1$  oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels

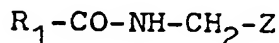
-9-

809847/0083

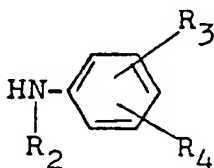


bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck zur Umsetzung bringt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $R_1$  die obengenannte Bedeutung hat und Z  $-CH(OH)-CH_2$ -Halogen, vorzugsweise die Äthylenchlorhydrin-  
gruppe, oder  $-CH-CH_2$  ist, mit einem Anilin der allgemei-  
nen Formel V



in welcher  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $15^{\circ}C$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, aber höchstens  $150^{\circ}C$ , umgesetzt, gegebenenfalls die Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher  $R_2$  ein Wasserstoffatom bedeutet, durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, in welcher  $R_2$  den gewünschten Alkylrest darstellt, anschließend die freie Base isoliert und gegebenenfalls in die gewünschten Säureadditionssalze überführt.

59. Verfahren nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des 2-Hydroxy-1,3-diaminopropans der allgemeinen Formel II mit dem Carbonsäurederivat der all-

gemeinen Formel III in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, nämlich Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triäthylamin oder Pyridin, durchführt und gegebenenfalls das im Überschuß eingesetzte tertiäre Amin als Lösungsmittel verwendet.

60. Verfahren nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des 2-Hydroxy-1,3-diaminopropans der Formel II mit dem Carbonsäurederivat III, in welchem X eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß durchführt und den im Überschuß eingesetzten Ester als Lösungsmittel verwendet.
61. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Metallalkoholats durchführt.
62. Verfahren nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung der Formel IV, in welcher Z die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Chlor}$  hat, in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, nämlich Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, durchführt.
63. Verfahren nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Verbindung IV, in welcher Z eine Äthylenepoxygruppe bedeutet, mit dem Anilin der Formel V in einem inerten Lösungsmittel, nämlich Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, durchführt.
64. Verfahren nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Eisessig durchführt.
65. Arzneimittel, bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 und üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

10

2720968

Kali-Chemie Pharma GmbH  
3000 Hannover

Neue 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane,  
Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel

---

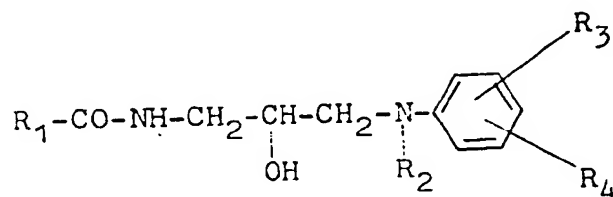
6.5.1977

Z1-PA.Dr.Ha/Ka

809847/0083

M  
- M -

Die Erfindung betrifft als neue Substanzen die 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I



sowie deren Säureadditionssalze,

wobei  $R_1$  Dimethoxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Äthylendioxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl oder 2-Trifluormethylphenyl ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Methoxyreste sind,

oder wobei  $R_1$  2-Furyl ist,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  ein Wasserstoffatom, 4-Halogen, 4-Methoxy oder 4-Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind,

mit Ausnahme der Verbindungen, in welchen  $R_1$  Dimethoxyphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Trifluormethyl oder 2-Furyl,  $R_2$  Methyl,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  4-Chlor ist, bzw.  $R_1$  Dimethoxyphenyl und  $R_2$  Methyl sind sowie  $R_3$  und  $R_4$  zusammen 3,4-Dimethoxy bedeuten, weiter Verfahren zu deren Herstellung und diese Substanzen enthaltende pharmakologische Zusammensetzungen.

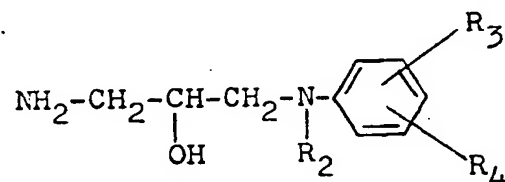
In diesen Verbindungen hat  $R_2$  vorzugsweise die Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl, es kann aber auch die Bedeutung von Äthyl, Propyl oder Isopropyl haben.  $R_3$  und  $R_4$  können gleich oder verschieden sein, wobei sie die Bedeutung Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, aber auch Brom oder Jod, Methoxy oder Methyl haben. Wenn Alkyl die Bedeutung Äthyl, Propyl oder Isopropyl hat, so wird der unsubstituierte Phenylring sowie die Monosubstitution in 4-Stellung bevorzugt.

Diese Substanzen fallen zwar unter die allgemeinen Formeln II der DT-OS 2 221 558 und der DT-OS 2 314 993, sind aber dort nicht beschrieben. Gemäß diesen beiden Schriften stellen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Benzodiazepin- und Benzodiazocinderivaten dar, welche das Zentralnervensystem beeinflussen und aufgrund ihrer Eigenschaften als Tranquilizer, Sedativa oder Anticonvulsiva dienen können. Eine selbständige pharmakologische Wirkung ist für die 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane nicht beschrieben worden.

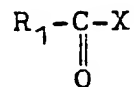
Überraschenderweise wurde gefunden, daß die neuen 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane der allgemeinen Formel I selbständige wertvolle pharmakologische und therapeutische Eigenschaften haben. Sie besitzen einen ulkustherapeutischen Effekt, ohne daß Einflüsse auf die Magensekretion und das Zentralnervensystem gegeben sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Verbindungen werden dadurch erhalten, daß man ein 2-Hydroxy-1,3-diaminopropan der allgemeinen Formel II



wobei  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



wobei  $R_1$  die obengenannte Bedeutung hat und X Halogen, eine niedermolekulare Alkoxygruppe oder  $\text{O-CO-Y}$  ist, worin Y  $R_1$  oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck zur Umsetzung bringt.

Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes, wie z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat,

Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt. Im Überschuß eingesetzt, können die tertiären Amine zusätzlich als inerte Lösungsmittel dienen. Als inerte Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Chlorbenzol.

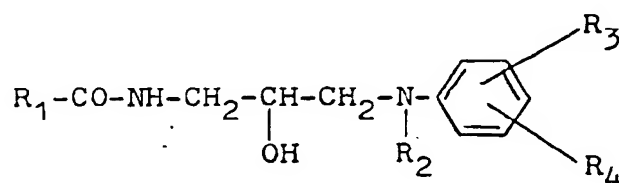
Bei Verwendung einer Verbindung III, in welcher X die Bedeutung einer niedermolekularen Alkoxygruppe hat, kann die Umsetzung gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt werden, wobei auch im Überschuß eingesetzter Ester als Lösungsmittel dienen kann. Die Umsetzung kann durch Zugabe eines Metallalkoholats als Katalysator, wie beispielsweise Aluminiumisopropylat, begünstigt werden.

Die nach diesem Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in welchen  $R_2$  die Bedeutung Wasserstoff hat, können durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden. Dies geschieht beispielsweise nach den aus der Literatur bekannten Verfahren der reduktiven Carbonyl-Aminierung wie der Leuckart-Wallach- bzw. Eschweiler-Clarke-Reaktion (s. H.Krauch, W.Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976), S. 126 und 131) oder durch Alkylierung mit Dialkylsulfaten (s. Houben-Weyl, XI/1 (1957), S. 207 ff).

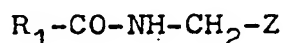
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II können auf die von M.Chadwick et al. in J. Med. Chem. 9. S. 874 (1966) beschriebene Weise hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze übergeführt werden. Als Säuren haben sich beispielsweise Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Chlor- und Bromwasserstoffsäure oder Orthophosphorsäure als geeignet erwiesen.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen der allgemeinen Formel I



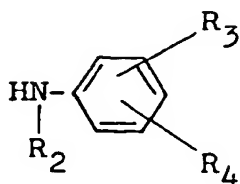
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in welcher  $R_1$  die oben genannte Bedeutung hat und Z  $-CH(OH)-CH_2-$  Halogen, vorzugsweise die Äthylenchlorhydringruppe, oder  $-CH-CH_2-$



ist, mit einem Anilin der allgemeinen Formel V



in welcher  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $15^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, aber höchstens  $150^{\circ}\text{C}$  umsetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid bzw. Eisessig, durchgeführt.

Bei Verwendung einer Verbindung der Formel IV, in welcher Z die Bedeutung  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{-Halogen}$  hat, wird man bei Temperaturen zwischen  $15 - 60^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie z.B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, arbeitet.

Die Umsetzung der Verbindung IV, wobei Z eine Äthylenepoxygruppe bedeutet, mit dem Anilin der allgemeinen Formel V kann beispielsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels ausgeführt werden. Die Reaktion kann aber auch in Gegenwart eines Katalysators erfolgen. So kann die Umsetzung beispielsweise in Eisessig durchgeführt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel IV, worin Z die Bedeutung von -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Halogen hat, können beispielsweise durch Umsetzung von 2-Phenyl-5-chlormethyloxazolidin mit den aromatischen oder heterocyclischen Säurechloriden, in welchen R<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise gewonnen werden (H.E.Carter et al., J.Amer.Chem.Soc. 75 S. 2503 (1955), M.Bergmann et al., Chem.Ber. 54 S. 1645 (1921)).

Ausgangsverbindungen der Formel IV, in welchen Z Epoxyäthyl ist, können z.B. entsprechend der Literaturstelle "Houben-Weyl", Methoden der Org. Chemie, 6/3, S. 374 ff., (1965), hergestellt werden, indem die 1,2-Halogenhydrine der Formel IV in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. gepulvertem Natrium- oder Kaliumhydroxid, und eines inerten Lösungsmittels, wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol oder Toluol, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt werden. Auch ohne vorherige Isolierung können die Epoxide IV entsprechend dem obigen Verfahren in die gewünschten 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane I übergeführt werden.

Die nach diesem Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in welchen R<sub>2</sub> die Bedeutung Wasserstoff hat, können durch nachträgliche Alkylierung in an sich bekannter Weise in die entsprechenden N-Alkylverbindungen übergeführt werden. Dies geschieht beispielsweise nach den aus der Literatur bekannten Verfahren der reduktiven Carbonyl-Aminierung wie der Leuckart-Wallach- bzw. Eschweiler-Clarke-Reaktion (s. H.Krauch, W.Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976), S. 126 und 131) oder durch Alkylierung mit Dialkylsulfaten (s. Houben-Weyl, XI/1 (1957), S. 207 ff).

Durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren können in an sich bekannter Weise die erhaltenen freien Basen der allgemeinen Formel I in die gewünschten Säureadditionssalze übergeführt werden. Aus den erhaltenen Säureadditionssalzen lassen sich die freien Basen isolieren.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze weisen wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, insbesondere zeigen sie eine ausgeprägte ulkushemmende Wirkung. Es ist bekannt, daß die Ätiologie des Ulkusleidens sehr komplexer Natur ist. Da mit den bisher gebräuchlichen Pharmaka jeweils nur Teilaspekte dieses vielschichtigen Geschehens beeinflußt werden, konnten auch nur begrenzte Erfolge erzielt werden (s. Blum, Schweiz. Med. Wochenschrift, 106 (1976) S. 1457).

Nach Demling (L. Demling, Klin. Gastroenterologie I, (1973), S. 202) ist im Falle der Magen- und Darmulzeration das Gleichgewicht der auf die Schleimhaut einwirkenden aggressiven und defensiven Faktoren gestört. Eine Therapie muß daher darauf ausgerichtet sein, dieses Gleichgewicht wieder herzustellen.

Bisherige therapeutische Bestrebungen zielten auf eine Reduktion der aggressiven Faktoren (Salzsäure, Pepsin) ab.

Anticholinergika, wie z.B. Atropin, haben sich vor allem wegen ihrer schon bei geringer Dosierung auftretenden Nebenwirkungen in der Ulkustherapie nicht durchgesetzt. Antazida haben keine heilungsfördernde Wirkung. Ihr therapeutischer Wert beschränkt sich auf die schmerzlindernde Komponente, die nach neueren Untersuchungen beim Ulcus duodeni bestritten wird (s. Blum a.a.O.). Die Abkömmlinge der Glycyrrhetinsäure sollen

einen ulkustherapeutischen Effekt besitzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie aldosteronähnliche Effekte mit Kaliumverlust, Natrium- und Wasser-Retention, limitieren jedoch die Möglichkeit einer breiten Anwendung. Psychopharmaka haben sich in der Ulkustherapie aus Mangel an Wirkung nicht durchsetzen können. Ihre ZNS-Wirkungen, wie Sedierung und Motilitätsbeeinflussung, sind zudem in der ambulanten Therapie unerwünscht.

Die vorliegenden neuen Verbindungen besitzen hingegen eine ausgeprägte direkte ulkushemmende Wirkung bei guter therapeutischer Breite, ohne daß die Magensekretion beeinflußt wird. So kommt es zu einer Wiederherstellung des durch die Erkrankung gestörten physiologischen Gleichgewichts an der Schleimhaut.

#### Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden

##### 1. Akute Toxizität

Die akute 7-Tage-Toxizität wird nach einmaliger Applikation per os an der weißen nüchternen NMRI-Maus bestimmt. Die Berechnung der LD<sub>50</sub>-Werte erfolgt über EDV durch eine Probitanalyse (L.Cavalli-Sforza, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, S. 153 ff.).

##### 2. Prüfung am Indomethacinulkus der Ratte

(Modifizierte Versuchsanordnung nach U. Jahn und R.W.Adrian, Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 19, (1969), S.36).  
150 mg/kg der Prüfsubstanz werden mindestens 6 männlichen Ratten von 170 bis 220 g Körpergewicht in einem Volumen von

0,5 ml Suspensionsmedium/100 g Tiergewicht per os appliziert. Die Tiere der Kontrollgruppe erhalten das entsprechende Volumen des Suspensionsmediums. Eine Stunde nach der Applikation werden den Ratten 20 mg/kg Indomethacin oral in 0,5 ml Suspensionsmedium/100 g Tiergewicht zur Erzeugung von Ulzera verabreicht. Die Tiere werden 24 h nach der Indomethacin-Applikation getötet.

Die Auswertung erfolgt modifiziert nach O. Münchow, (Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 4, (1954) S. 341-344). Es werden Mittelwert und Standardabweichung der Ulkuszahlen berechnet und anschließend die Hemmwirkung von Test- und Standardsubstanz in Prozent gegenüber der Kontrolle bestimmt.

3. Wirkung auf die Magensekretion der narkotisierten Ratte (pH-Messung).

Für die Untersuchung der Substanzwirkung auf die Magensekretion wird die modifizierte Versuchsanordnung nach M.N. Ghosh und H.O.Schild (Brit. J. Pharmacol. 13, (1958) S.54) benutzt. Die Untersuchung wird an narkotisierten (Urethan-Narkose) männlichen Ratten im Gewicht von 200 bis 230 g durchgeführt. Hierfür werden die Rattenmägen über einen Kardial- und Pylorus-Katheter mit 1 ml/min. einer n/4000 Natriumhydroxidlösung perfundiert. Die pH-Werte des Perfusates, das den Magen über den Pylorus-Katheter verläßt, werden mit Einstab-Meßketten gemessen und fortlaufend registriert.

Zur Kontrollwertbestimmung erfolgt nach einer Vorlaufzeit von 20 Minuten eine intraperitoneale Applikation von 10 mg/kg Acetylcholin. Der Kontrollwert wird gleich 100 gesetzt. Nach Wiedererreichen der Ausgangsbasis wird die

Testsubstanz intraduodenal appliziert.

Zur Auswertung wird das Flächen-Integral numerisch mit Hilfe der Simpsonschen Regel ermittelt. Die Sekretionshemmung ergibt sich aus der Differenz zwischen den Flächen vor und nach Substanzgabe. Z.B. wurden folgende neue Verbindungen nach den beschriebenen Methoden untersucht:

1.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
2.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
3.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
4.  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
5.  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan
6.  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan

Als Standard-Substanzen dienten:

- A) Atropinsulfat
- B) Sucus liquiritiae

Die nachfolgende Tabelle I enthält die gefundenen Werte. Aus ihnen geht eindeutig hervor, daß die erfindungsgemäßen Substanzen bei fehlender Magensekretionshemmung eine gute Ulkuswirkung aufweisen.

Tabelle I

Nr.	LD <sub>50</sub> p.o. (mg/kg)	Indomethacinulcus		Magensekretionshemmung	
		Dosis p.o. (mg/kg)	% Hemmung	Dosis p.o. (mg/kg)	% Hemmung
1	>6700	75	33	300	0
2	>6810	75	32	300	0
3	>6810	75	38	300	0
4	>6810	75	34	300	0
5	>1470	75	33	300	0
6	>1470	75	31	300	0
A	721	12	26	0,5 i.p.*)	100
B	>10000	150	13	300	0

\*) Atropin zeigt bei niedriger Dosierung bereits eine starke Hemmung der Magensekretion, aber hat hierbei keinen ausreichenden Effekt auf das Magengeschwür; eine höhere Dosis ist wegen der bekannten Nebenwirkungen nicht indiziert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze lassen sich in bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z.B. in Lösungen, Suppositorien, Tabletten, Kapseln oder Dragées, einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene bei oraler Applikation 50 bis 150 mg und die Tagesdosis 100 bis 450 mg.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 36,0 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan und 22 g Triäthylamin in 400 ml Chloroform werden bei Raumtemperatur unter Rühren 40,0 g 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid in 50 ml Chloroform zugetropft. Die Reaktionslösung wird nach 16 h mit Wasser versetzt, anschließend die abgetrennte organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene ölige Rückstand kristallisiert aus Aceton/Petroläther. Man erhält 56,5 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt  $141-143^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 2

In Abänderung der Reaktionsbedingungen von Beispiel 1 werden 5 g Dimethoxybenzoylchlorid in 100 ml Dioxan mit 4,5 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan und 4 g Pottasche 12 h gerührt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand in 50 ml Methanol mit 15 ml 10%-iger Natriumhydroxidlösung 1 h auf  $60^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und die Substanz aus Chloroform, wie in Beispiel 1 beschrieben, isoliert. Aus Aceton/Äther werden 5,8 g kristallines  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan mit Schmelzpunkt  $141 - 142^{\circ}\text{C}$  erhalten.



Beispiel 3

In Abänderung der Reaktionsbedingungen von Beispiel 1 werden 10,2 g Veratrumsäure in 300 ml Chloroform und 6,2 g Triäthylamin gelöst und bei 0 - 5°C mit 6,7 g Chlorameisensäureäthylester versetzt. Nach 30 min. wird auf -10°C abgekühlt und eine Lösung von 10,1 g N<sub>1</sub>-methyl- N<sub>1</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 150 ml Chloroform zugegeben. Man läßt die Temperatur wieder auf 0 - 5°C ansteigen. Nach 2 h wird die Lösung, wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Durch Kristallisation des isolierten Rohöls werden 12,9 g N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 141 - 143°C erhalten.

Beispiel 4

Entsprechend den Reaktionsbedingungen der Beispiele 1 bis 3 können aus den entsprechenden N<sub>1</sub>-Phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen und den entsprechenden Dimethoxy-, 3,4-Methylendioxy- oder 3,4-Äthylendioxybenzoesäurederivaten die in der Tabelle 1 aufgeführten 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane hergestellt werden.

Tabelle 1

	F p. °C
N <sub>1</sub> -(2,3-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 97
N <sub>1</sub> -(2,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	132 - 134
N <sub>1</sub> -(3,5-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	128 - 130

2720968

- 25 -

F p. °C

$N_1$ -(2,6-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	140 - 142
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	Öl
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	114 - 116
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	168 - 170
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	Öl
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	166 - 168
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	125 - 127
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	122 - 125
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 100
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-chlor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan-hydrochlorid	158 - 163
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2,6-dimethylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	99 - 101
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	155 - 159
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	103 - 105

-26-

809847/0083

	F.p. °C	
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	132	- 134
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	104	- 108
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	107	- 108
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	138	- 142
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -äthyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	143	- 145
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	126	- 128
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -isopropyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	103	- 104
N <sub>1</sub> -(3,4-Methylendioxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	158	- 160
N <sub>1</sub> -(3,4-Methylendioxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	140	- 143
N <sub>1</sub> -(3,4-Äthylendioxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	186	- 187

Beispiel 5

Entsprechend Beispiel 1 werden 39,6 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 35,0 ml Chloroform unter Zusatz von 23,0 g Triäthylamin mit 33,0 g 2-Fluorbenzoylchlorid 14 h umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung werden 44,1 g  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan kristallin aus Toluol vom Schmelzpunkt 95 - 96°C erhalten.

Beispiel 6

3,6 g  $N_1$ -Methyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden mit 4,0 g 2-Fluorbenzoylchlorid in 100 ml Benzol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird nach Zugabe von 20 ml 10%-iger wäßriger Natriumhydroxidlösung 1,5 h bei ca. 60°C gut durchmischt. Man trennt in die Phasen und arbeitet die organische Phase, wie in Beispiel 1 beschrieben, auf. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I mit Chloroform/Toluol erhält man 3,8 g aus Isopropanol/Cyclohexan kristallisiertes  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 91 - 92°C.

Beispiel 7

Entsprechend den Beispielen 5 und 6 werden aus den entsprechend  $N_1$ -Phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen und den entsprechenden 2-Fluor-, 4-Fluor- oder 2-Trifluormethylbenzoesäurederivaten die in der Tabelle 2 aufgeführten 1-Acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane hergestellt.

2720968

- 28 -

	F p. °C
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	81
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-chlor- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	79 - 81
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-chlor- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	156 - 157
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-brom- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	151 - 152
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-methyl- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	90 - 94
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(3-methyl- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	74 - 76
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropyl- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	81 - 83
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dimeth- oxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 97
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-di- chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	100
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	84 - 85
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	63 - 64
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -isopropyl- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	101 - 102

-29-

809847/0083

	F p. °C
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-isopropyl-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	142 - 143
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -äthyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	94 - 96
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 97
N <sub>1</sub> -(2-Trifluormethylbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 98
N <sub>1</sub> -(2-Trifluormethylbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	88 - 89

Beispiel 8

Entsprechend Beispiel 1 werden 25,9 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>1</sub>-(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 200 ml Chloroform mit 13,1 g Furan-2-carbonsäurechlorid in Gegenwart von 11,1 g Triäthylamin innerhalb 14 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung werden aus Isopropanol 21 g kristallines N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 106 - 107°C erhalten.

Beispiel 9

Entsprechend Beispiel 3 werden 11,2 g Furan-2-carbonsäure in 300 ml Chloroform und 11,1 g Triäthylamin gelöst und bei 0 - 5°C mit 11,9 g Chlorameisensäureäthylester versetzt. Nach 30 min. wird auf -10°C abgekühlt und eine Lösung von 25,9 g N<sub>1</sub>-Methyl-N<sub>2</sub>-(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 200 ml Chloroform zugegeben. Anschließend läßt man die Temperatur wieder auf 0 - 5°C ansteigen. Nach 2 h Reaktions-

zeit wird die Lösung, wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Es werden aus Isopropanol 23,2 g  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 105 - 107°C erhalten.

### Beispiel 10

Entsprechend den Beispielen 8 und 9 werden aus den entsprechenden  $N_1$ -Phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen oder  $N_1$ -Alkyl- $N_1$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen mit Furancarbonsäurederivaten die in der Tabelle 3 aufgeführten 1-Furoyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane hergestellt.

Tabelle 3

	F p. °C
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	132 - 134
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	125 - 127
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	113 - 116
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	Öl
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	87 - 88
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	112 - 113

2720968

- 31 -

	F	p.	°C
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -äthyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy- 1,3-diaminopropan	81	-	82
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	104	-	105
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -isopropyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy- 1,3-diaminopropan	89	-	90

Beispiel 11

Zu einer Lösung von 15,0 g 2-Phenyl-5-chlormethyloxazolidin in 200 ml Chloroform und 6 ml Pyridin werden bei -40°C unter Rühren 15,2 g 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid in 40 ml Chloroform zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h Reaktionszeit werden 20 ml konzentrierte Salzsäure hinzugefügt, die Phasen 10 min. gut durchgemischt und getrennt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt und mit Kochsalz gesättigt. Durch Extraktion mit Chloroform erhält man nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels 15,0 g N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-3-chlor-2-hydroxy-1-aminopropan als Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann. Die aus Äthanol/Toluol kristallisierende Substanz schmilzt bei 104-106°C.

Zu 1,8 g fein gepulvertem Kaliumhydroxid in 160 ml Dioxan werden 8,2 g der obigen Substanz und 4,0 g 4-Chloranilin gegeben. Nach 14-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung nach Filtrieren im Vakuum abgezogen, der verbleibende

-32-

809847/0083



Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 5,1 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als öligen Rückstand, der aus Aceton kristallisiert. Schmelzpunkt 168 - 170°C.

#### Beispiel 12

3,5 g N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-hydroxy-3-chlor-1-propylamin werden in 250 ml Benzol mit 0,8 g fein gepulvertem Kaliumhydroxid 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum abgezogen. Nach Kristallisation aus Toluol werden 2,5 g N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2,3-epoxy-1-aminopropan vom Schmelzpunkt 108 - 111°C erhalten.

2,4 g des vorstehend beschriebenen Epoxids werden mit 1,9 g 4-Brom-N-methylanilin und 0,7 g Essigsäure 6 h auf 60°C erwärmt. Die anschließend in Chloroform gelöste Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels werden 2,6 g öliges  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan erhalten. Die aus Aceton/Petroläther kristallisierte Substanz schmilzt bei 103 - 105°C.

#### Beispiel 13

4,2 g N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-3,4-dimethoxybenzamid werden in 75 ml Dioxan mit 3,0 g 4-Bromanilin und 1,0 g gepulvertem Kaliumhydroxid 6 h bei 30 - 40°C gerührt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum abgezogen und das verbleibende Rohöl

über Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe II mit Chloroform/Äthylacetat filtriert. 2,7 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan kristallisieren aus Aceton/Petroläther mit Schmelzpunkt 166 - 168°C.

#### Beispiel 14

4,1 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden in 19 ml Ameisensäure und 10 ml 36%-iger wäßriger Formalinlösung 3 h auf dem Wasserbad erhitzt. Die anschließend mit Eis versetzte Reaktionslösung wird mit verdünnter Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und die Substanz aus Chloroform isoliert. 3,3 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan kristallisieren aus Äthylacetat mit Schmelzpunkt 103 - 105°C.

#### Beispiel 15

3,4 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden in 60 ml Dioxan gelöst, mit 2,5 g Natriumbicarbonat in 5 ml Wasser versetzt und nach Zugabe von 2,7 ml Dimethylsulfat 0,5 h auf 60 - 70°C erwärmt. Anschließend rührt man die Lösung mit 10 ml 15%-iger Natriumhydroxidlösung, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und isoliert die Substanz aus Chloroform. Es werden 2,0 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 103 - 105°C erhalten.

#### Beispiel 16

Entsprechend Beispiel 11 werden 5,6 g N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-3,4-dimethoxybenzamid mit 1,2 g Kaliumhydroxid und

-34-

2 g Anilin in 350 ml Benzol umgesetzt. 3,1 g isoliertes  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden als Röhöl entsprechend Beispiel 15 in 30 ml Dioxan mit 4,1 ml Diäthylsulfat und 2,7 g Natriumbicarbonat in 5,6 ml Wasser umgesetzt. Es werden 1,3 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan erhalten. Die Substanz kristallisiert aus Äthylacetat mit Schmelzpunkt 143-145°C.

#### Beispiel 17

2,4 g N-(2,3-Epoxypropyl)-3,4-dimethoxybenzamid und 1,2 g N-Methylanilin werden in 30 ml Toluol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene eingengt und der verbleibende Rückstand über Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe II mit Chloroform/Toluol filtriert. 2,2 g  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden aus Aceton/Petroläther kristallin erhalten. Schmelzpunkt 141 - 143°C.

#### Beispiel 18

Entsprechend Beispiel 12 werden 14,5 g N-(3,4-Methylenedioxybenzoyl)-2-hydroxy-3-chlor-1-aminopropan vom Schmelzpunkt 128 - 130°C mit 3,5 g Kaliumhydroxid in 600 ml Benzol umgesetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend über Natriumsulfat gerührt, filtriert und im Vakuum eingengt. Es werden aus der konzentrierten Lösung 10,5 g N-(3,4-Methylenedioxybenzoyl)-2,3-epoxy-1-aminopropan vom Schmelzpunkt 117 - 119°C erhalten.

2,2 g des vorstehend beschriebenen Epoxids werden mit 1,5 g 4-Chlor-N-methylanilin und 1 ml Eisessig 6 h auf 60°C erhitzt.

Nach Aufarbeitung entsprechend Beispiel 12 erhält man 2,0 g  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 140 - 143°C aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert.

#### Beispiel 19

Entsprechend Beispiel 12 werden aus N-(2,3-Epoxypropyl)-3,4-methylenedioxybenzamid und 4-Chloranilin  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 158 - 160°C erhalten.

#### Beispiel 20

Entsprechend Beispiel 14 werden 9,8 g  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 54 ml Ameisensäure und 27 ml 36%-igem Formalin umgesetzt. Die isolierte Substanz kristallisiert aus Methylenchlorid/Äther. Es werden 1 g  $N_1$ -(3,4-Methylenedioxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 140 - 143°C erhalten.

#### Beispiel 21

Entsprechend den Beispielen 11 bis 20 werden aus den  $N_1$ -Dimethoxybenzoyl -, (3,4-Methylenedioxybenzoyl)- oder (3,4-Äthylenedioxybenzoyl)-3-chlor-2-hydroxy-1-aminopropanen die entsprechenden 1-Acyl-2-hydroxy- $N_2$ -phenyl-1,3-diaminopropane oder 1-Acyl-2-hydroxy- $N_2$ -alkyl- $N_2$ -phenyl-1,3-diaminopropane hergestellt, wobei gegebenenfalls die erstgenannten Acylverbindungen alkyliert werden können.

Tabelle 4

	Fp. °C		
N <sub>1</sub> -(2,3-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96	-	97
N <sub>1</sub> -(2,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	132	-	134
N <sub>1</sub> -(3,5-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	128	-	130
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	132	-	134
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	104	-	108
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-isopropylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	107	-	108
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	138	-	142
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	126	-	128
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -isopropyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	103	-	104
N <sub>1</sub> -(3,4-Äthylendioxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	186	-	187
N <sub>1</sub> -(2,6-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	140	-	142
N <sub>1</sub> -(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N <sub>2</sub> -(2-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	114	-	116

	Fp. °C
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	Öl
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	125 - 127
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2-methyl-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	122 - 125
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-methyl-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 100
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(3-chlor-2-methyl-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan-hydrochlorid	158 - 163
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -(2,6-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	99 - 101
$N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	155 - 159

### Beispiel 22

Wird 2-Chlormethyl-5-phenyloxazolidin entsprechend Beispiel 11 mit 2-Fluorbenzoylchlorid umgesetzt, erhält man N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-2-fluorbenzamid vom Schmelzpunkt 77 - 78°C. 3,9 g der vorstehend beschriebenen Substanz werden entsprechend Beispiel 11 mit 2,0 g N-Methylanilin und 1,0 g Kaliumhydroxid in 50 ml Dioxan umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1,9 g  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 91 - 92°C aus Isopropanol/Cyclohexan kristallisiert.

-38-

Beispiel 23

Entsprechend Beispiel 12 werden 2,3g N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-2-fluorbenzamid mit Kaliumhydroxid zu N-(2,3-Epoxypropyl)-2-fluorbenzamid umgesetzt. In Abänderung der Bedingungen von Beispiel 12 wird das erhaltene Rohöl ohne Reinigung mit 1,1 g N-Methylanilin in 50 ml Toluol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisieren aus Isopropanol/Cyclohexan 1,6 g  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 91 - 92°C.

Beispiel 24

Entsprechend Beispiel 22 erhält man bei der Umsetzung des N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-2-fluorbenzamids mit Anilin  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Öl.

Beispiel 25

2,9 g  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan werden in 25 ml Dioxan mit 3,0 g Natriumbicarbonat in 6 ml Wasser und 4,4 ml Diäthylsulfat 30 min. auf 60°C erwärmt. Nach Aufarbeitung entsprechend Beispiel 16 werden 1,5 g  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -äthyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 84 - 85°C aus Isopropanol/Cyclohexan erhalten.

Beispiel 26

Entsprechend den Beispielen 22 bis 25 werden aus den entsprechenden  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)-,  $N_1$ -(4-Fluorbenzoyl)- oder  $N_1$ -(2-Trifluormethylbenzoyl)-3-chlor-2-hydroxy-1,3-diaminopropanen die entsprechenden 1-Acyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane oder 1-Acyl- $N_2$ -alkyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane hergestellt, wobei die erstgenannten Acylverbindun-

gen gegebenenfalls alkyliert werden können.

Tabelle 5

	Fp. °C
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-chlorphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	79 - 81
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-chlorphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	156 - 157
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(4-bromphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	151 - 152
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(2-methylphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	90 - 94
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -(3-methylphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	74 - 76
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluor- phenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	95 - 96
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-iso- propylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	81 - 83
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dimeth- oxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 97
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4- dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	100
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -propyl- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	63 - 64
$N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -isopropyl- $N_2$ -phenyl- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	101 - 102



	Fp. °C
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-iso-propylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	142 - 143
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -äthyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	94 - 96
N <sub>1</sub> -(4-Fluorbenzoyl)-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 97
N <sub>1</sub> -(2-Trifluormethylbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	96 - 98
N <sub>1</sub> -(2-Trifluormethylbenzoyl)-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	88 - 89

Beispiel 27

Wird 2-Chlormethyl-5-phenyloxazolidin entsprechend Beispiel 11 mit 2-Furancarbonsäurechlorid umgesetzt, erhält man N-Furoyl-3-chlor-2-hydroxy-1-aminopropan vom Schmelzpunkt 73 - 74°C.

Entsprechend Beispiel 12 lassen sich aus 20,4 g der oben beschriebenen Verbindung in 300 ml Tetrahydrofuran mit 6,0 g Kaliumhydroxid 10 g N-(2,3-Epoxypropyl)-furan-2-carbonsäureamid als Öl erhalten.

Hiervon werden 8,2 g Substanz mit 3,2 ml Eisessig und 8,2 g 4-Bromanilin entsprechend Beispiel 12 umgesetzt und aufgearbeitet. Aus dem Rohöl kristallisieren beim Verreiben mit Äther 6,0 g N<sub>1</sub>-Furoyl-N<sub>2</sub>-(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan. Die aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisierte Substanz schmilzt bei 132 - 133°C.

Beispiel 28

4,8 g  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan in 27,0 ml Ameisensäure und 13,5 ml 36%-iger Formalinlösung werden 3,5 h auf dem Wasserbad erhitzt. Das auf Eis gegossene Reaktionsgemisch wird entsprechend Beispiel 14 aufgearbeitet. Es werden 3,3 g aus Isopropanol kristallisiertes  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-bromphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan vom Schmelzpunkt 106 - 107°C erhalten.

Beispiel 29

Entsprechend den Beispielen 27 und 28 werden aus dem  $N_1$ -Furoyl-3-chlor-2-hydroxy-1,3-diaminopropan die entsprechenden  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane oder  $N_1$ -Furoyl- $N_2$ -alkyl- $N_2$ -phenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropane hergestellt, wobei die erstgenannten Acylverbindungen gegebenenfalls alkyliert werden können.

Tabelle 6

	Fp. °C
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	125 - 127
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	113 - 116
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	öl
$N_1$ -Furoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-methylphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan	87 - 88

-42-

809847/0083

	Fp. °C
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -methyl-N <sub>2</sub> -(4-isopropylphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	112 - 113
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -äthyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy- 1,3-diaminopropan	81 - 82
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -propyl-N <sub>2</sub> -(4-chlorphenyl)- 2-hydroxy-1,3-diaminopropan	104 - 105
N <sub>1</sub> -Furoyl-N <sub>2</sub> -isopropyl-N <sub>2</sub> -phenyl-2-hydroxy- 1,3-diaminopropan	89 - 90

Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen sollen die folgenden Beispiele verdeutlichen:

#### Beispiel I

Kapseln mit 100 mg N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N<sub>2</sub>-(2-chlorphenyl)-  
2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Wirksubstanz. 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	100 mg
Lactose	90 mg
Aerosil 200	4 mg
Talkum	4 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	<hr/>
	200 mg

Herstellungsverfahren: Die Wirksubstanz wird mit den Hilfsstoffen vermischt und in Kapseln der Größe 2 abgefüllt. Entsprechende Kapseln mit 100 mg Wirksubstanz werden aus N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N<sub>2</sub>-propyl-N<sub>2</sub>-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan bzw. N<sub>1</sub>-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan hergestellt.

Beispiel II

Tabletten mit 100 mg  $N_1$ -(3,4-Dimethoxybenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Wirksubstanz. 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100 mg
Lactose	60 mg
Maisstärke	30 mg
Primojel	4 mg
Gelatine	2 mg
Aerosil 200	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	<hr/>
	200 mg

Herstellungsverfahren: Aus Gelatine wird in Wasser ein 10%-iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Lactose, Maisstärke und Primojel werden gemischt und mit dem vorstehend hergestellten Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 40°C getrocknet, nochmals durch das Sieb passiert, mit Aerosil 200 und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt. Stempel 9 mm.

Beispiel III

Dragées mit 100 mg  $N_1$ -(2-Fluorbenzoyl)- $N_2$ -methyl- $N_2$ -(3,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-1,3-diaminopropan als Wirksubstanz. Die wie in Beispiel II hergestellten Tabletten werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.